R VE S KONFİGÜRASYONU

Moleküler Mimarideki Hassas Düzen ve Biyolojik Yansımaları

DERS SUNUMU

TERADİGMA

AYNAYA BAK: SAĞ MI, SOL MU?

Sağ elini kaldır — aynadaki yansıman sol elini kaldırır.

AYNI YAPI, FARKLI YÖNELİM

İki el aynı kemiklerden, aynı parmaklardan oluşur; ama asla üst üste çakışmaz

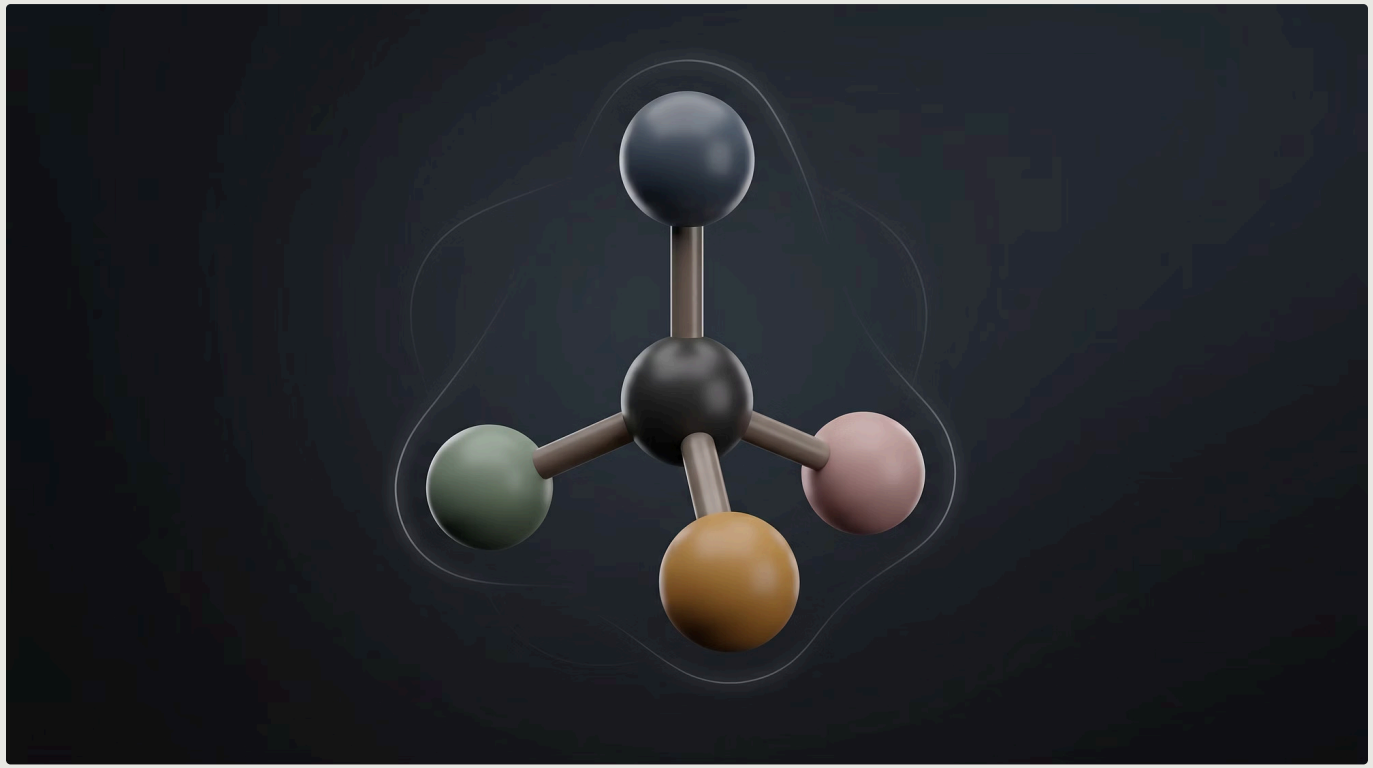
ELDİVEN TESTİ

Sağ ele sol eldiven geçmez — bu, sadece ellere özgü değildir

KİRALİTE

Moleküller de sağ-elli veya sol-elli olabilir; bilim buna **Kiralite** (ellik) der

> Peki atomlar nasıl olup da "sağ" ve "sol" ayrımı yapar?



STEREOKİMYA NEDİR?

Moleküller kağıt üzerindeki düz çizimler değil, uzayda hacim kaplayan üç boyutlu nesnelerdir.

STEREOKİMYA

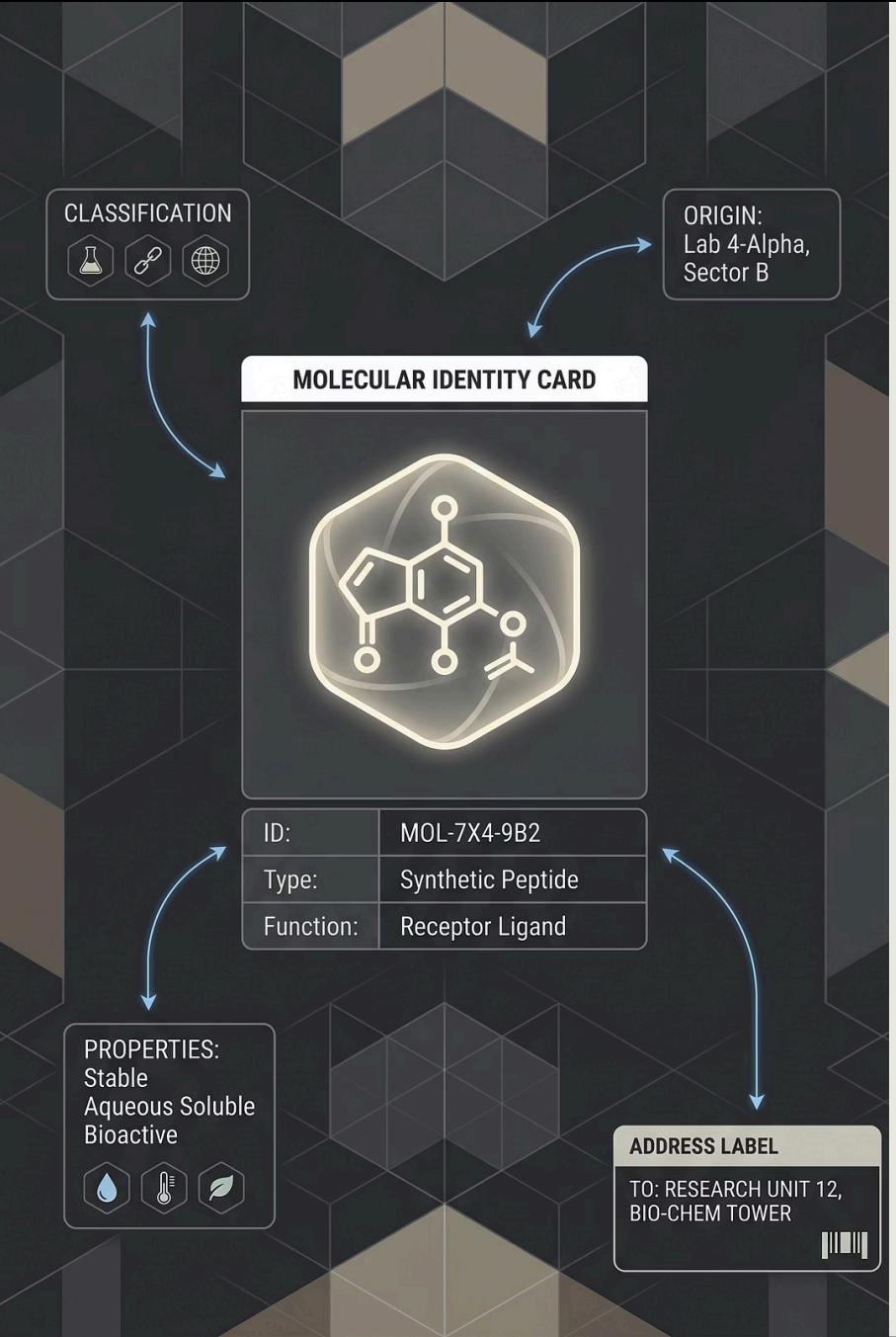
Moleküllerin uzaydaki yönelimlerini ve duruşlarını inceleyen ilim dalı

AYNI ATOMLAR, FARKLI ÖZELLİKLER

Aynı atomlardan kurulu iki molekül, uzaydaki dizilişleri farklıysa bambaşka özellikler taşır

HAYATI DEĞİŞTİREN FARK

Bu fark; şifayı zehire, portakal kokusunu çam kokusuna dönüştürebilir



CIP KURALLARI: MOLEKÜLE ADRES TAYİN ETMEK

1966 yılında Cahn, Ingold ve Prelog adlı üç bilim insanı tarafından geliştirilen **Cahn-Ingold-Prelog (CIP)** sistemi, her moleküle kesin ve değişmez bir kimlik verir.

KİRAL MERKEZ

Dört *farklı* grubun bağlı olduğu asimetrik karbon atomu

ÖNCELİK SIRALAMASI

Bu gruplara önce bir sıralama (öncelik) atanır, ardından molekülün yönü belirlenir

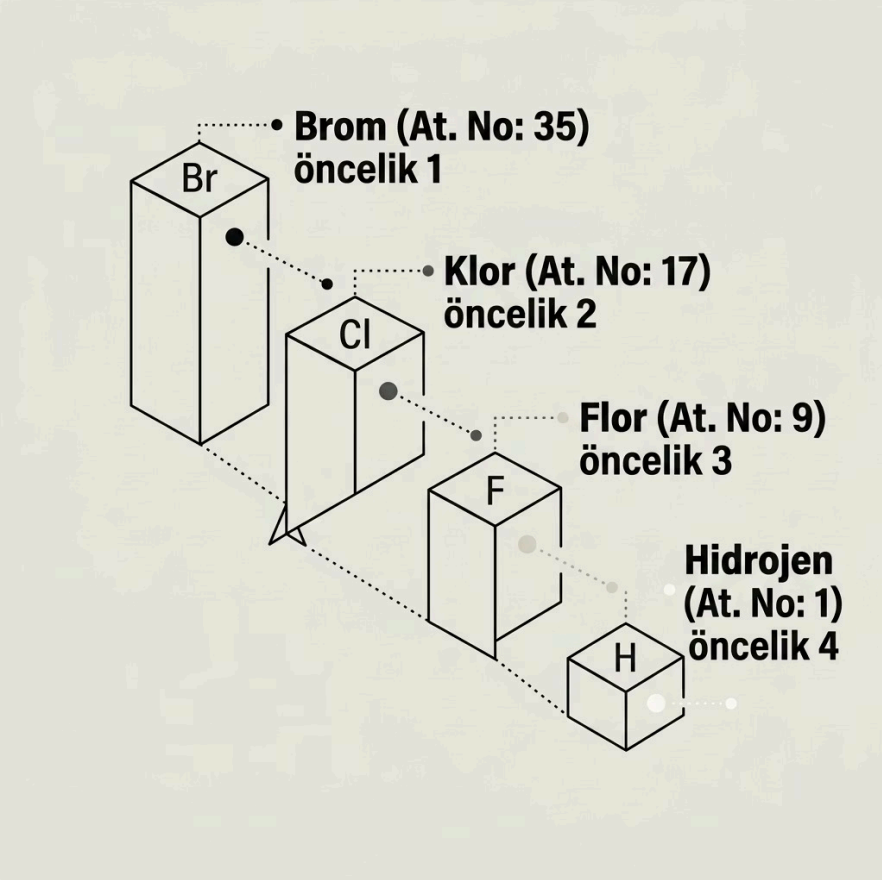
R VEYA S

Sonuç ya **R** ya da **S** harfiyle ifade edilir

> Sıralama neye göre yapılır? Atomun doğasına — çekirdeğindeki proton sayısına göre.

1. KURAL: ATOM NUMARASI ÖNCELİK BELİRLER

Kiral merkeze bağlı atomlar, **atom numarası** (çekirdekteki proton sayısı) büyük olandan küçüğe doğru sıralanır: 1 → 2 → 3 → 4



ÖRNEK: BR, CL, F, H BAĞLI BİR KİRAL KARBON

1

BROM (ATOM NO: 35)

Öncelik **1** — en yüksek atom numarası

2

KLOR (ATOM NO: 17)

Öncelik **2**

3

FLOR (ATOM NO: 9)

Öncelik **3**

4

HİDROJEN (ATOM NO: 1)

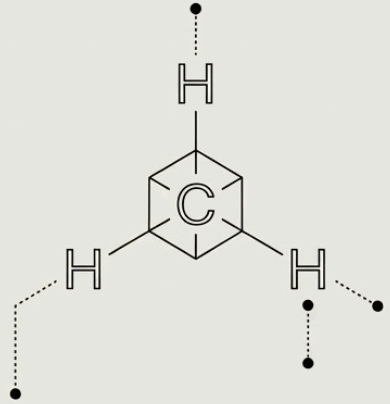
Öncelik **4** — en düşük atom numarası

2. KURAL: İLK FARKLILIK NOKTASI

Kiral merkeze bağlı iki grup aynı elementle başlıyorsa, o atomların bağlı olduğu bir sonraki atomlara bakılır — fark görülene kadar dışa doğru ilerlenir.

Metil Grubu ($-CH_3$)

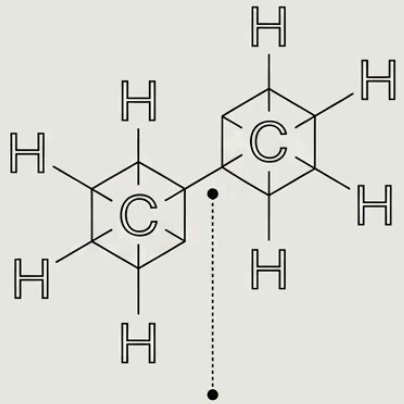
Metil



Merkez karbonuna bağlı en büyük atom H (atom no: 1)

Etil Grubu ($-CH_2CH_3$)

Etil



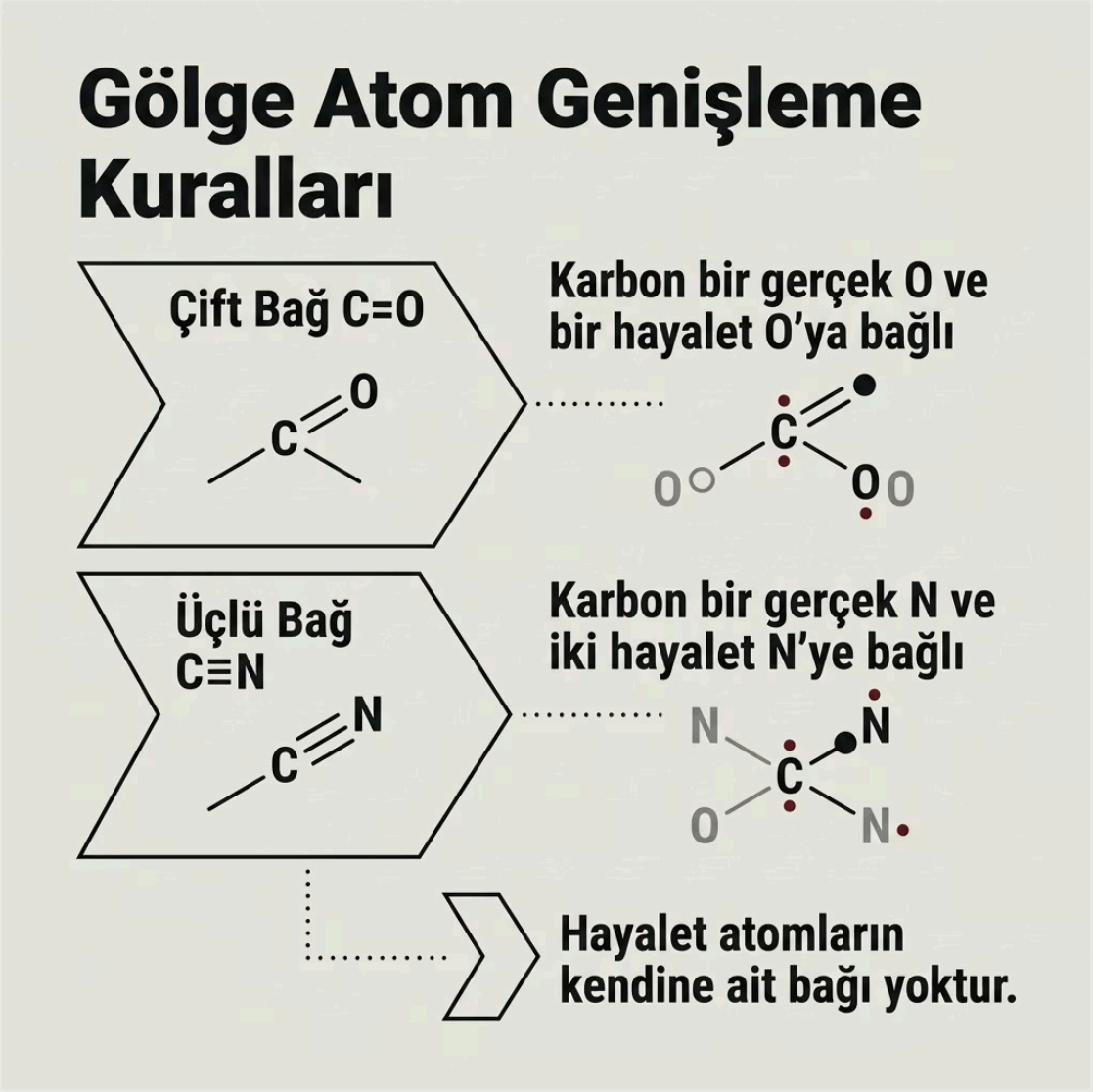
Merkez karbonuna bağlı en büyük atom C (atom no: 6). Etil grubu öncelik kazanır kazanır because Karbon Hidrojenden büyük.

METİL ($-CH_3$) İLE ETİL ($-CH_2CH_3$) KARŞILAŞTIRMASI

- Metil'in merkez karbonuna bağlı en büyük atom → **H** (atom no: 1)
- Etil'in merkez karbonuna bağlı en büyük atom → **C** (atom no: 6)
- Karbon, Hidrojenden büyük olduğu için **Etil grubu öncelik kazanır**

3. KURAL: HAYALET ATOMLAR

Çift veya üçlü bağlar, sanki her biri ayrı bir tekli bağmış gibi "sanal atomlarla" açılır — bunlara **Hayalet Atomlar** denir.



Çift bağın daha yoğun elektron bulutuna sahip olması, "orada iki atom varmış gibi" bir etki oluşturur.

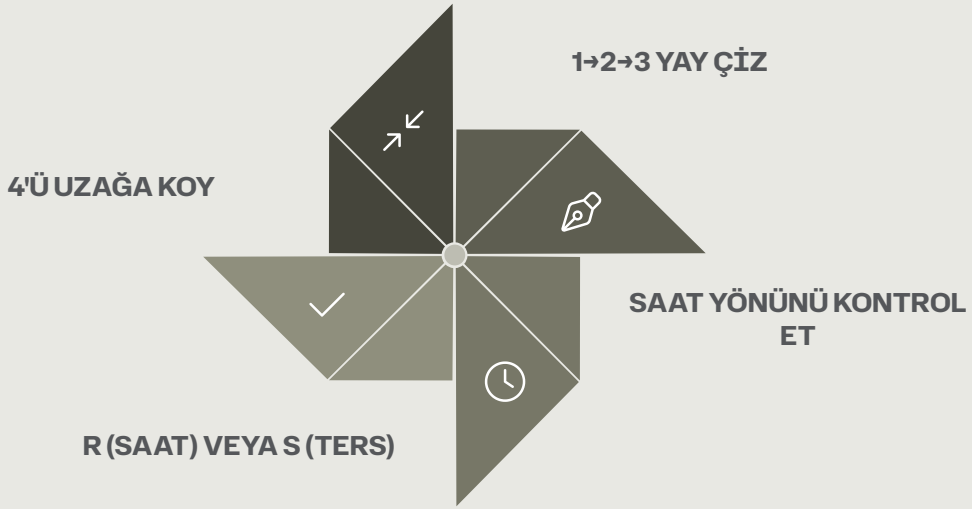
ÇİFT BAĞ C=O
Karbon; bir gerçek O ve bir hayalet O'ya bağlı sayılır

ÜÇLÜ BAĞ C≡N
Karbon; bir gerçek N ve iki hayalet N'ye bağlı sayılır

HAYALET ATOMLAR
Kendine ait bağı yoktur; yalnızca öncelik hesabında kullanılır

R VE S: DİREKSİYONU HANGİ YÖNE KIRIYORUZ?

Öncelik sırası belirlendikten sonra, molekülün kimliği üç adımda tayin edilir:



> 4 numaralı grup önde duruyorsa: yön belirlenir, sonra tam tersi alınır.

VÜCUDUMUZ TEK-ELLİ BİR DÜNYA

Canlı organizmaların tamamı yapısal olarak **homokiraldir** — yani tek bir geometrik formu kullanacak şekilde düzenlenmiştir.

AMİNO ASİTLER

Proteinleri oluşturan amino asitlerin tamamı **sol-elli (L-izomer)**

DNA VE RNA ŞEKERLERİ

DNA ve RNA omurgasındaki şekerlerin tamamı **sağ-elli (D-izomer)**

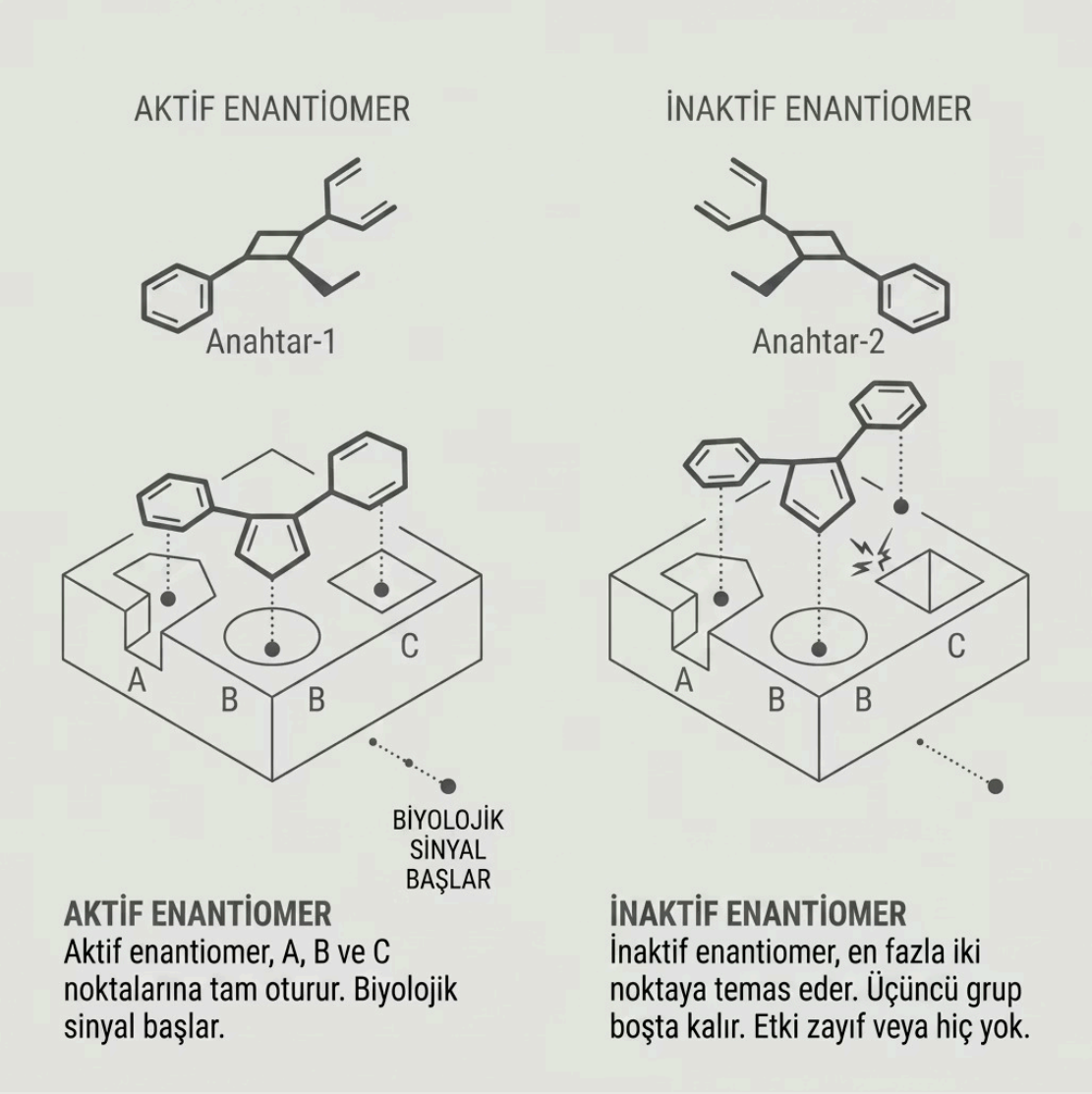
YANLIŞ İZOMERİN BEDELİ

Tek bir yanlış izomerin protein zincirine girmesi, o proteinin yapısını bozar ve işlevsiz hale getirir

Bu homokiralite, hayatın %100 saflık üzerine kurulduğunu gösterir.

EASSON-STEDMAN HİPOTEZİ: ÜÇ NOKTA ETKİLEŞİMİ

Bir ilacın reseptörüne (hücredeki alıcıya) bağlanabilmesi için **en az üç noktadan** eş zamanlı temas gerekmektedir.



Kilit (reseptör) ve anahtar (ilaç), birbirlerinden habersiz birer atom topluluğudur — ancak birbirine tam uyacak şekilde tasarlanmış oldukları açıktır.

AKTİF ENANTİOMER (UYGUN ANAHTAR)

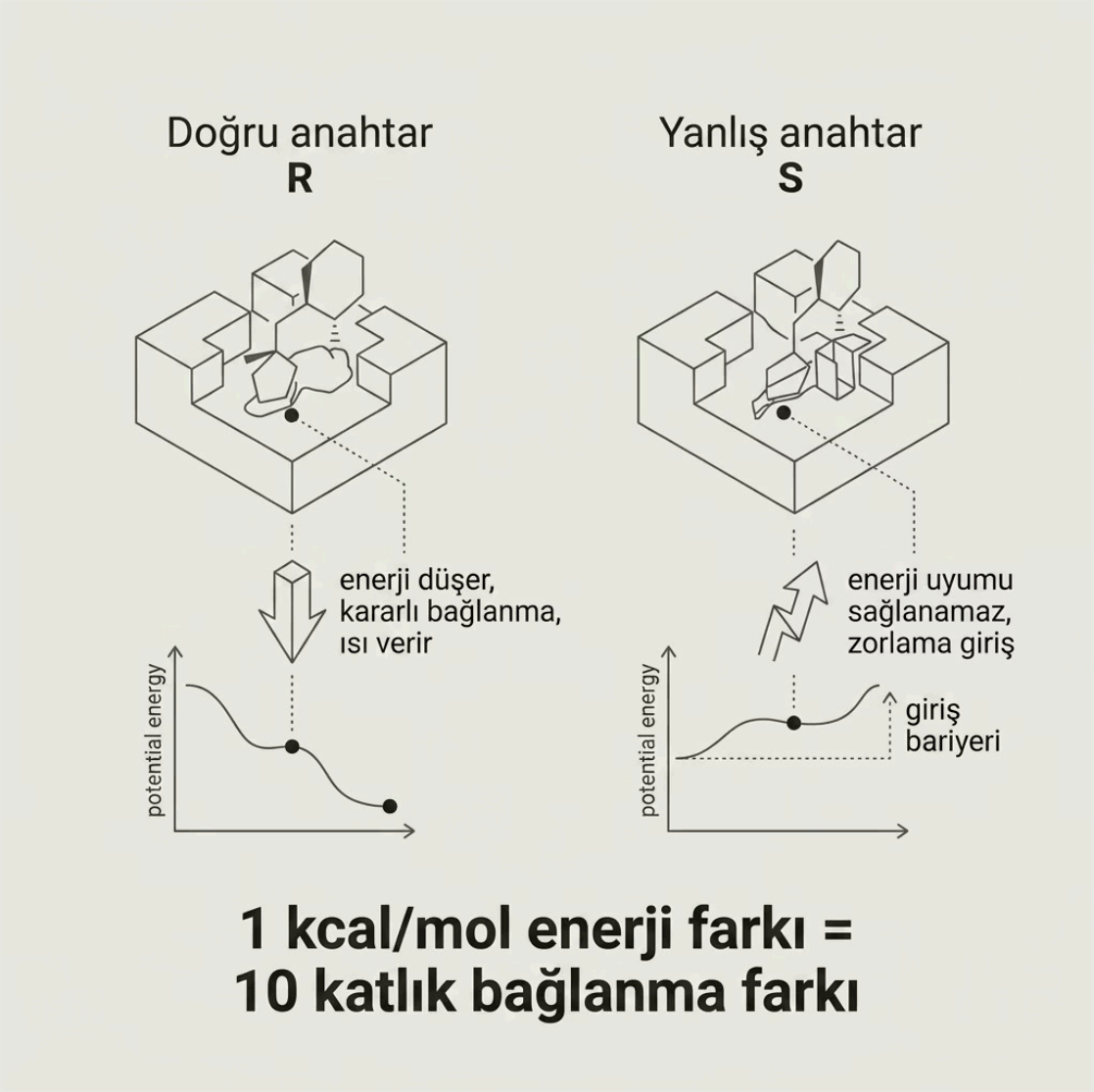
A noktası A'ya, B noktası B'ye, C noktası C'ye tam oturur — biyolojik sinyal başlar

İNAKTİF ENANTİOMER (YANLIŞ ANAHTAR)

En fazla iki noktaya temas edebilir; üçüncü grup ya boşta kalır ya da engel oluşturur — etki ya çok zayıftır ya da hiç yoktur

TERMODİNAMİK FARK: ENERJİ DE SEÇER

Kiral ayrımcılık yalnızca şekilsel değil, aynı zamanda enerji temelli bir süreçtir.



DOĞRU ANAHTAR (R)

Kilide girdiğinde sistemin enerjisi düşer, kararlı ve ısı veren bir bağlanma gerçekleşir

YANLIŞ ANAHTAR (S)

Zorlama bir giriş yapar, enerji uyumu sağlanamaz

KÜÇÜK FARK, BÜYÜK ETKİ

1 kcal/mol'lük küçük bir enerji farkı bile biyolojik dünyada 10 katlık bağlanma farkına yol açabilir

THALİDOMİDE: BİR MOLEKÜL, İKİ KADER

1950'lerin sonunda hamile kadınlara sabah bulantısı için verilen Thalidomide, **R ve S enantiomerlerinin %50–%50 karışımı** (rasemik karışım) olarak piyasaya sürüldü.

(R)-THALİDOMİDE

İstenilen sakinleştirici ve bulantı önleyici etkiyi gösterdi

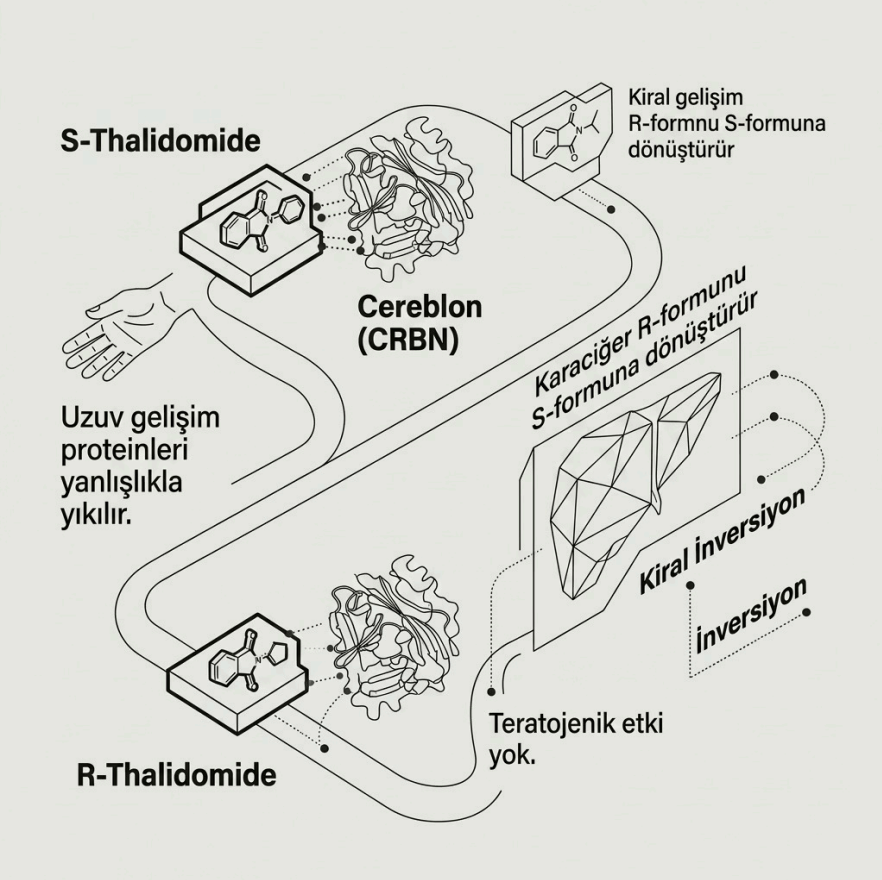
(S)-THALİDOMİDE

Anne karnındaki bebekte ciddi uzuv gelişim bozukluklarına yol açtı — elleri ve ayakları doğrudan gövdeye yapışık olarak doğan binlerce bebek bu facianın kurbanı oldu

> Maddeci bakış açısının "atomlar aynıysa etki de aynıdır" yanılgısı, tarihin en ağır tıbbi bedellerinden biriyle düzeltildi.

THALİDOMİDE: CEREBLON VE KİRAL İNVERSİYON

Yıllar sonra yapılan araştırmalar facianın moleküler nedenini ortaya koydu:



(S)-THALİDOMİDE VE CEREBLON

Vücuttaki **Cereblon (CRBN)** proteinine güçlü biçimde bağlanır; bu bağlanma, uzuv gelişimini yöneten hayati proteinlerin yanlışlıkla yıkılmasına neden olur

(R)-THALİDOMİDE

Bu proteine çok daha zayıf bağlandığı için teratojenik etki göstermez

KİRAL İNVERSİYON

Saf (R)-Thalidomide verildiğinde bile sorun çözülmedi: Karaciğer, güvenli (R)-formunu tekrar zararlı (S)-formuna dönüştürdü

KOKULARIN GEOMETRİSİ: LİMONEN

Aynı 10 karbon ve 16 hidrojenden oluşan **Limonen** molekülü, yalnızca uzaydaki yönelimi sayesinde iki farklı koku üretecek şekilde düzenlenmiştir.

(R)-LİMONEN

Portakal kabuğunda bol miktarda bulunur; ferahlatıcı, narenciye özlü koku

(S)-LİMONEN

Çam kozalaklarında ve terebentin türü bitkilerde bulunur; daha keskin ve odunsu bir koku

> Aynı harflerle yazılan "KASA" ve "SAKA" kelimeleri nasıl farklı anlamlar taşıyorsa, aynı atomların farklı dizilişi de farklı bir koku anlamına gelir.

CARVONE: BİR ATOMUN YARATTIĞI FARK

Carvone molekülü de Limonen gibi kiralite sanatının çarpıcı bir örneğidir.

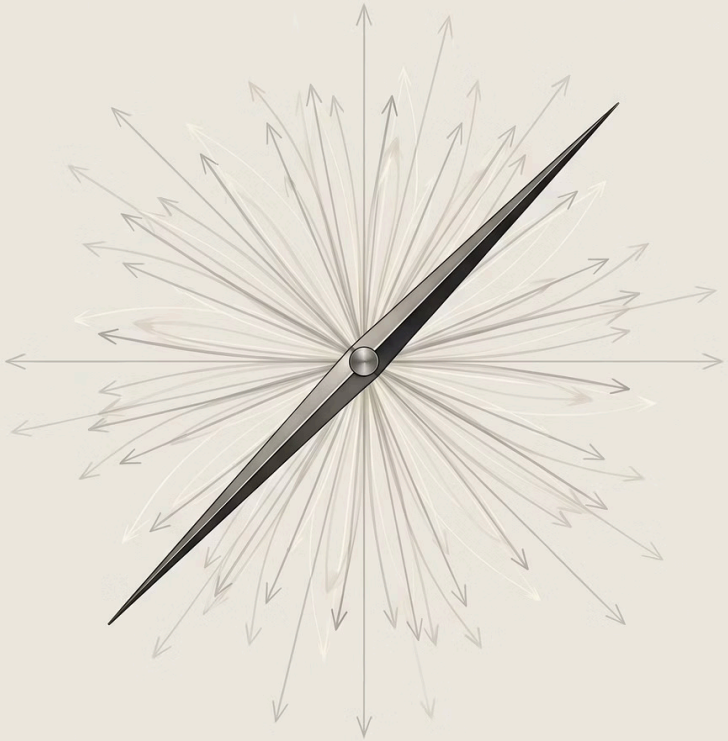
Naneli sakız ile baharatlı yemeğin kokusu arasındaki fark, tek bir asimetrik karbon atomunun uzaydaki yöneliminden ibarettir.

(R)-CARVONE

Nane (spearmint) kokusu

(S)-CARVONE

Kimyon (caraway) tohumu kokusu



HOMOKİRALİTE PROBLEMİ: NEDEN HEP SOL?

Laboratuvarda yönlendirilmemiş kimyasal tepkimeler her zaman %50 R ve %50 S karışımı üretir — fizik yasaları sağ ile sol arasında tarafsızdır.

CANLILARDAKİ MUTLAK SEÇİM

Tüm canlılardaki amino asitler **%100 sol-elli**, tüm DNA/RNA şekerleri **%100 sağ-ellidir**

EVRENSEL GEOMETRİK DİL

Bakteriden mavi balinaya, menekşeden insana kadar tüm canlılar aynı geometrik dili konuşur

%100 SAFLIK ZORUNLULUĞU

%99 saflık bile protein yapısını bozabilir; hayat, %100 saflık üzerine kurulmuştur

> Tesadüf her zaman karışıklığa meyillidir. Milyarlarca molekül arasından ısrarla tek bir geometrik formun seçilmesi, kasıtlı bir tercihin imzasıdır.

SAF ENANTİOMER İLAÇLAR: 2024 FDA ONAYLILARI

İlaç	Etken Madde	Kullanım Alanı	Kiral Özellik
Rezdiffra	Resmetirom	Karaciğer yağlanması	Tekil enantiomer; karaciğer reseptörüne tam uyum, kalp reseptörüne bağlanmaz
Tryvio	Aprocitentan	Dirençli hipertansiyon	Tekil enantiomer; damarları sıkan endotelin reseptörünü bloke eder
Ojemda	Tovorafenib	Çocuklarda beyin tümörü	Tekil enantiomer; kanserli hücredeki büyüme sinyalini keser
Cobenfy	Xanomeline + Trospium	Şizofreni	Kiral kombinasyon; dopamin kullanmayan ilk yeni nesil ilaç
Zevtera	Ceftobiprole	Ciddi enfeksiyonlar	Kiral yapı; bakterinin hücre duvarını ören enzime özgün bağlanma

KİRAL KROMATOGRAFİ: AYRIŞTIRMANIN BEDELİ

Kaynama ve erime noktaları aynı olan R ve S formlarını birbirinden ayırmak için klasik yöntemler işe yaramaz; **Kiral Kromatografi** kullanılır.

İnsan bu ayrımı için devasa fabrikalar, pahalı cihazlar ve tonlarca çözücü kullanır. Küçücük bir hücre, aynı ayrımı sahip olduğu enzimler aracılığıyla saniyenin binde birinde, %100 verimle ve hiç atık oluşturmadan gerçekleştirir.

01

KOLONDAN GEÇİŞ

İçi kiral dolgu maddeleriyle kaplı uzun kolonlardan karışım geçirilir

02

SEÇİCİ TUTUNMA

R-formu dolguya tutunur ve yavaşlar; S-formu ise uymaz, akıp gider

03

AYRIŞMA

İkisi farklı zamanlarda kolondan çıkar ve ayrışmış olur

SONUÇ: BİR HARF, BİN MANA

CIP sistemi, moleküler dünyanın geometrisini anlamamız için geliştirilmiş evrensel bir dildir — ama bu dilin tanımladığı gerçeklik, yaşamın temelindeki hassas düzeni gözler önüne serer.

MİLİMETRİK YÖNELİMİN GÜCÜ

Atomların uzaydaki milimetrik yönelimi; şifa ile hastalık, portakal kokusu ile çam kokusu arasındaki farkı belirler

HOMOKİRALİTENİN ANLAMI

Homokiralite, milyarlarca ihtimal arasından tek bir geometrik formun ısrarla seçilmesiyle kurulmuştur

THALİDOMİDE'DEN GÜNÜMÜZE

Thalidomide'den 2024'ün akıllı ilaçlarına uzanan yol, bu geometrik düzenin ihmale gelmediğini defalarca kanıtlamıştır

R ve S harfleri, molekülün alnındaki görev kartıdır — her biri, yaratılışa işlenmiş hassas düzenin okunmasıdır.